Aus der I. Inneren Abteilung und IV. Medizinischen Universitätsklinik am Krankenhaus Moabit, Berlin
Leiter: Prof. Dr. Helmut Dennig

Die Reaktion der Leber auf Neo-Salvarsan

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Gerhard Böhme
aus Torgau

Tag der Promotion: Berlin, 19. November 1935

Torgau
Torgauer Druck- und Verlagshaus, Inh. Alfred Nitschke

442

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. Dennig

Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als 1910 von Paul Ehrlich die Arsenobenzole in die Therapie eingeführt wurden, begann eine neue Epoche in der Therapie der Infektionskrankheiten. Neben den glänzenden therapeutischen Erfolgen beobachtete man aber schon frühzeitig gewisse Schädigungen, die zweifelsohne dem Salvarsan zuzuschreiben waren.

Ein heftiger Streit entbrannte um die Brauchbarkeit des Salvarsans. Es fehlte nicht an Gegnern, die das Ehrlich'sche Präparat deshalb als überhaupt für die Therapie ungeeignet ablehnen wollten. Zum Glück — so können wir heute sagen — siegten die Salvarsangegner mit ihrer Anschauung nicht. Nach fünfundzwanzigjähriger weitgehender Anwendung des Salvarsans hat sich gezeigt, daß die Erfolge der Salvarsantherapie die eventuellen Schädigungen weit überragen. Für die Klinik ist es aber von größter Wichtigkeit, den Mechanismus der Salvarsanschädigung genau zu kennen, weil sich dabei gewisse Kontraindikationen von vornherein ergeben.

Wenn wir von einer Giftwirkung des Salvarsans sprechen, so ist dabei in erster Linie an die Leber zu denken. Die Leber nimmt durch ihre Sternzellen an der Speicherung des Salvarsans teil und ist auch hervorragend an seiner Ausscheidung beteiligt (Abelin). Daraus läßt sich schließen, daß sie auch zu den einer eventuellen Schädigung am meisten ausgesetzten Organen gehört. Es ist viel geschrieben worden zu der Frage, ob durch die verschiedenen Salvarsanpräparate Leberschädigungen hervorgerufen werden können oder nicht. Die Ansichten darüber sind zur Zeit noch völlig uneinheitlich. Die Auffassung, daß nach Salvarsan Leberschäden auftreten, stützt sich vorwiegend auf die Beobachtung eines Krankheitsbildes, das als Salvarsanikterus beschrieben wurde. Das Bild des Salvarsanikterus ist hinreichend bekannt. Besonders in den Jahren kurz nach dem Kriege sind zahlreiche Fälle beschrieben worden. Dieser Salvarsanikterus wird als toxische

Schädigung des Leberparenchyms durch Salvarsan aufgefaßt. Die Zunahme der Erkrankungen an Gelbsucht findet sich allerdings gerade in den Nachkriegsjahren keineswegs nur bei Salvarsanbehandlung, sondern ist eine ganz allgemeine, und zwar völlig unabhängig von Syphilis und Salvarsanbehandlung. Die große Bedeutung eines zufälligen Zusammentreffens von Gelbsucht aus anderen Ursachen mit der Salvarsanbehandlung muß natürlich unbedingt berücksichtigt werden bei Erörterung der Frage, inwieweit das Salvarsan für die Entstehung einer Gelbsucht von ursächlicher Bedeutung ist. Dazu kommt, daß bei der Syphilis als dem wichtigsten Anwendungsgebiet des Salvarsans nicht selten von vornherein eine syphilitische Leberschädigung vorliegt, selbst bei der seronegativen Lues I, so daß es in diesen Fällen von Ikterus oft schwer ist zu sagen, inwieweit die Leberschädigung von der Lues und wie weit vom Salvarsan herrührt. Es ist sicher, daß ein Ikterus sich an der Salvarsanbehandlung zu jeder Zeit anschließen kann, ohne daß es gelingt, für diesen Ikterus andere Ursachen aufzufinden, als die gleichzeitige, bzw. vorhergegangene Salvarsanbehandlung. Besonders typisch ist dies in den Fällen des sogenannten Salvarsanfrühikterus, d. h. einer Gelbsucht, die im Beginn der Behandlung unmittelbar im Anschluß an eine Salvarsaninjektion auftritt. Derartige Fälle sind so häufig beobachtet worden, daß es schwer ist zu glauben, daß nun immer unmittelbar nach der Salvarsaninjektion in diesen Fällen zufällig eine Gelbsucht aus anderen Ursachen, z. B. Gallenkolik oder ähnliches, auftritt. Einige Autoren möchten gern den Salvarsan-Frühikterus als Ausdruck einer luischen Leberschädigung auffassen. Das ist wohl kaum anzunehmen, denn warum sollte sich unter Salvarsanbehandlung eine luische Leberschädigung verschlimmern und zum Ikterus führen, während doch alle anderen syphilitischen Erscheinungen durch Salvarsan nur günstig beeinflußt werden? Einleuchtender ist hier die Erklärung Zielers, der den Salvarsan-Frühikterus gewissermaßen als Herxheimersche Reaktion der vorher klinisch nicht augenfällig luisch geschädigten Leber auffaßt. Nur fällt auf, daß der Salvarsan-

Frühikterus meist erst nach der dritten oder vierten Injektion auftritt, während die Herxheimer'sche Reaktion gewöhnlich nach der ersten Salvarsanspritze einzutreten pflegt. In anderen Fällen tritt Gelbsucht erst sechs Wochen bis drei Monate nach einer — allerdings gelegentlich ungenügenden — Salvarsanbehandlung auf. Das klinische Bild dieses Salvarsan-Spätikterus ist (Taschau) durchaus kein einheitliches. Das Einzige, den verschiedenen Fällen gemeinsame, ist eigentlich nur eine, sehr verschieden lange Zeit zurückliegende Salvarsanbehandlung von wechselnder Stärke. Milian hat als erster auf die möglicherweise syphilitische Natur dieser Gelbsucht hingewiesen und sie in Vergleich zu den Neurorezidiven gesetzt. Die klinische Tatsache und ihre Bedeutung war ja schon vor der Salvarsanära bekannt. Milian hält auch jetzt noch daran fest, daß 95% der Fälle von sogenanntem Salvarsanikterus der Syphilis zur Last zu legen seien. Ähnlich äußern sich Fuß und Weltmann. Wegen des meist negativen Ausfalles der Wassermannschen Reaktion ist von anderen Seiten (Rehder und Beckmann) an dieser Möglichkeit gezweifelt worden. Es fällt auf, daß in den zahlreichen veröffentlichten Fällen von (teilweise als Syphilisrückfall im Sinne Milians gedeuteten) Salvarsanikterus nie gleichzeitig auftretende Hauterscheinungen erwähnt werden. Lasch legt aber Wert darauf, daß ein Ikterus nur dann als luetisch angesehen werden dürfte, wenn gleichzeitig Hauterscheinungen vorhanden sind. Lasch verlangt ferner, daß sich der Ikterus auf antiluetische Behandlung bessern soll. Nun haben tatsächlich Umber und andere trotz Ikterus die begonnene Salvarsanbehandlung fortgesetzt und dabei ein Verschwinden des Ikterus beobachtet. Wenn Milian den Salvarsan-Spätikterus mit dem Neurorecidiven vergleicht, so ist einzuwenden, daß Neurorecidive gewöhnlich nach ungenügender Salvarsanbehandlung auftreten, während genügend Fälle beschrieben sind, die nach durchaus intensiver Behandlung auftraten. Die Auffassung Milians setzt eine direkte Einwirkung der Spirochaeten voraus. In dieser Hinsicht angestellte Versuche ergaben aber stets ein negatives Resultat. Weder in Leichen-

lebern noch in dem durch Leberpunktion gewonnenen Material gelang es, durch Dunkelfelduntersuchungen Spirochäten nachzuweisen (Kerl). Buschke versucht deshalb, den Salvarsan-Spätikterus als Leberschädigung durch Spirochätentoxine zu erklären. Diese Möglichkeit muß zugegeben werden für die Lues I und II, nicht aber für die Lues III. Es sind aber auch vom Salvarsanikterus bei Lues III Fälle beschrieben worden (Gottron), auf die weiter unten noch eingegangen werden wird.

Endlich finden sich in der Literatur Angaben über Salvarsanikterus, der bei Salvarsanbehandlung von nichtsyphilitischen Erkrankungen auftrat (Lichen ruber planus, Malaria, Ulcus molle, Herpes zoster). Solche Fälle wurden beobachtet von Brauer, Jensen, Pulvermacher und Zimmern. Es wird hier eingewendet, die Zahl dieser wäre im Verhältnis zur Gesamtzahl des nach Salvarsan aufgetretenen Ikterus eine so geringe, daß ein zufälliges Zusammentreffen nicht unwahrscheinlich wäre. Dem ist aber entgegenzuhalten, daß auch die Zahl der Fälle, in denen abgesehen von der Lues Salvarsan gegeben wurde, keine große ist.

Ferner sind Fälle von Gelbsucht beschrieben worden, die sich an ein Exanthem anschlossen oder mit ihm zusammen beobachtet worden sind. Sie werden als ziemlich sichere Zeichen einer toxischen Leberschädigung aufgefaßt. Einige Autoren (E. Hoffmann, Hauck, Nathan) sehen, gestützt auf einzelne Fälle, in denen dem Exanthem ein Ikterus vorangegangen war, die Ursache, namentlich für Spätexantheme, in einem Versagen der entgiftenden Wirkung des geschädigten Leberparenchyms. Durch dieses Versagen der Leber würden dann größere Mengen des Mittels in schädlicher Form den Körper überschwemmen. Stühmer schließt sich dieser Auffassung an für die von ihm als chronische Salvarsandermatitis bezeichneten Hauterscheinungen, die erst gegen Ende der Salvarsankur oder als sogenannte Spätexantheme nach deren Abschluß eintreten. Schiff vertritt einen ähnlichen Standpunkt wie Hoffmann, indem er annimmt, daß Erytheme dadurch ausgelöst werden, daß die

giftigen, aus dem Salvarsan stammenden Stoffe von der geschädigten Leber nicht aus dem Blut aufgenommen werden. Selbst bei Fällen von Salvarsanexanthemen, die ohne Ikterus einhergingen, hat W. Kerl eine Lebervergrößerung festgestellt. Eine vorangegangene Leberschädigung ist nach alledem wohl bei Salvarsanexanthem zumindest sehr wahrscheinlich, und das Salvarsanexanthem selbst kann wohl mit Sicherheit als Salvarsanfolge angenommen werden.

Eine weitergehende Leberschädigung liegt der akuten gelben Leberatrophie zugrunde. Es sind auch von dieser Erkrankung Fälle beschrieben worden, die nach Salvarsangaben auftraten (Gottron, Ghon, Stümpke). Die Ursachen der akuten gelben Leberatrophie sind noch völlig ungeklärt. Man weiß nur, daß eine akute gelbe Leberatrophie sich an jede parenchymatöse Hepatitis anschließen kann. Es kann nicht bestritten werden, daß eine — wie Buschke meint, durch Spirochätentoxine bedingte — parenchymatöse Hepatitis bei der Lues I und II auftreten kann, aus der dann wieder eine akute gelbe Leberatrophie hervorgehen könnte. In der Tat sind ja (teilweise schon vor der Salvarsanära) genügend Fälle von akuter gelber Leberatrophie bei Lues I und II beschrieben worden. Herxheimer und Gerlach glauben gerade aus der Tatsache, daß akute gelbe Leberatrophie immer bei Lues I und II beschrieben wurde, schließen zu können, daß die auslösende Ursache dafür nicht das Salvarsan, sondern die Lues darstellt. Diese Anschauung muß als widerlegt angesehen werden durch die von Gottron beschriebenen Fälle, in denen akute gelbe Leberatrophie auftrat bei Patienten, die wegen Lues III mit Salvarsan behandelt wurden. Die Tertiärlues macht bekanntlich nur zirkumskripte bzw. interstielle Veränderungen und nicht diffuse Parenchymschädigungen, wie wir sie bei der akuten gelben Leberatrophie finden. Man kann also wohl in den Fällen Gottrons die Lues als die auslösende Ursache ausschließen.

Aus dem Vorhergehenden ist klar ersichtlich, welche teilweise recht erheblichen Widersprüche zwischen den einzelnen Autoren bestehen in der Frage, ob das Salvarsan Leber-

schädigungen verursacht oder nicht. Wenn man zusammenfassend die Literatur überblickt, so muß man sagen, daß doch eine gewisse Schädigung der Leber nach den vorliegenden Beobachtungen sehr wahrscheinlich ist, wenngleich sich experimentell eine länger andauernde Leberschädigung nicht nachweisen ließ. Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht jedesmal nach der Salvarsaninjektion eine kurzdauernde, schnell wieder abklingende Leberschädigung eintritt, die nur bei besonders Disponierten zu weitgehenden Leberfunktionsstörungen führt.

Eigene Untersuchungen.

Diese Frage erschien uns wichtig genug, selbst einige experimentelle Untersuchungen in dieser Hinsicht auszuführen. Wir wollten versuchen, bei einigen Patienten vor und kurz nach der Salvarsaninjektion die Wasserstoffionenkonzentration in der Lebergalle bzw. im Duodenalsaft festzustellen. Zu diesem Zwecke legten wir bei den betreffenden Patienten die Duodenalsonde ein und fingen den ausfließenden Duodenalsaft in Reagenzgläsern unter Paraffin auf. Die Reagenzgläser wurden numeriert und alle 10 Minuten gewechselt, so daß jedes Reagenzglas nur immer die jeweils in zehn Minuten ausgeflossene Menge Duodenalsaft enthielt. Die Menge, die bei den einzelnen Patienten vor der Injektion in je zehn Minuten aus der Sonde floß, war individuell sehr verschieden. Sie schwankte zwischen 7 und 22 ccm in je zehn Minuten. Die Absonderung selbst war jedoch bei den einzelnen Patienten, von ganz geringfügigen Schwankungen abgesehen, in den zehnminütlichen Abständen durchaus gleichmäßig. Die Stärke der Absonderung änderte sich aber unmittelbar nach der Salvarsaninjektion. Die Menge sank in den ersten zehn Minuten nach der Injektion auf einige ccm ab, um in den folgenden zehn Minuten ganz zu versiegen. Dreißig bis vierzig Minuten nach der Injektion setzte der Gallenstrom ganz plötzlich wieder ein, und zwar war jetzt die Absonderung oft doppelt so stark, wie vor der Injektion.

Es trat gewissermaßen eine kompensatorische Gallenflut ein, die nach weiteren zwanzig Minuten im allgemeinen wieder zur Norm absank. Wir haben im ganzen in elf Fällen vor der Salvarsaninjektion die Duodenalsonde eingelegt und beobachteten, mit Ausnahme von Versuch VIII, in allen Fällen die gleiche Erscheinung. Es wurde intravenös Salvarsan in verschiedenen Dosen gegeben. Immer trat unmittelbar nach der Injektion eine Stagnation der Gallenabsonderung ein, die wir als Leberblock infolge der Salvarsanüberschwemmung der Leber auffassen möchten. Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen sind aus der nachstehenden Tabelle I ersichtlich. Es besteht der Eindruck, daß die Intensität und Zeitdauer des Leberblockes von der Höhe der verabreichten Salvarsandosis abhängig ist. Im Versuch Nr. VIII, bei dem 0,3 g Neo-Salvarsan gegeben wurde, ist sogar kaum eine nennenswerte Veränderung der ausgeflossenen Menge festzustellen. Im Versuch I haben wir leider versäumt, die ausgeflossenen Mengen nachzumessen, so daß wir in diesem Fall die Mengen nur annähernd wiedergeben können.

Bei der Auswahl der für die Duodenalsondierung geeigneten Fälle achteten wir darauf, nach Möglichkeit Patienten ohne anderweitige Leberschädigungen, insbesondere möglichst ohne Lues, zu verwenden. Wenn wir in einigen Fällen auch Syphilitiker zur Untersuchung verwandten, so handelt es sich meist um Lues III, weil da wohl eine parenchymatös-diffuse Leberschädigung auf syphilitischer Grundlage am wenigsten anzunehmen ist.

Wir wollen im Folgenden ganz kurz die wichtigsten anamnestischen und klinischen Daten der einzelnen Fälle anführen.

Versuch I, Otto L., Arbeiter, 32 Jahre.

Familienanamnese ohne Besonderheiten.

An früheren Krankheiten nichts Erwähnenswertes. Jetzt nach Genuß von rohem Schabefleisch Magenkrämpfe, Erbrechen und Durchfall.

Objektiv: Druckschmerz im ganzen Oberbauch und entlang dem ersten Rippenbogen bis fast zur Axillarlinie. Nach vier Wochen noch

immer geringer Druckschmerz im rechten Oberbauch, Appetitlosigkeit, Völlegefühl. Jetzt wurde durch Duodenalsondierung Lamblia intestinalis nachgewiesen. Patient bekam deshalb 0,6 g Neo-Salvarsan, das gut vertragen wurde.

Nr. II, Johannes V., Arbeiter, 25 Jahre.

An früheren Krankheiten nichts Erwähnenswertes. Keine Lebererkrankung, kein Alkoholabusus, keine Syphilis.

Patient kommt zur Aufnahme mit Grippe, Urethrastriktur und Cystitis.

Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann, typischer Grippebefund. Wassermannsche Reaktion negativ. Nach Abklingen der Grippe besteht noch immer Cystitis (im Harn Leukocyten und Staphylokokken). Patient bekommt deshalb 0,45 g Neo-Salvarsan, das gut vertragen wird.

Nr. III, Rudolf S., Kaufmann, 55 Jahre.

Vor 28 Jahren Luesinfektion (behandelt).

Kommt jetzt wegen Bronchitis. Keine Leberkrankheiten, kein Alkoholmißbrauch.

Gefunden wird: Lungentumor rechts, Pupillen entrundet, reagieren sehr träge auf Licht; Achillessehnenreflexe fehlen. Wassermannsche Reaktion ++++, Meinicke ++, Kahn +. Es wird mit Neo-Salvarsanbehandlung begonnen; zuerst 0,3 g, dann 0,45 g (s. Nr. IV). Die weitere Behandlung wird ambulant durchgeführt.

Nr. IV, der gleiche Patient wie Nr. III

bekommt 0,45 g Neo-Salvarsan.

Nr. V, Johannes G., Rentner, 64 Jahre.

Keine Lues, keine Lebererkrankung, kein Alkoholabusus.

Patient kommt zur Aufnahme wegen perniciöser Anämie. Wassermannsche Reaktion negativ. Die Anämie spricht auf Leberpräparate gut an. Nach drei Wochen hat Patient normale Hämoglobin- und Erythrocytenwerte. Noch immer gelegentlich Schmerzen im Oberbauch und Aufstoßen. Die Duodenalsondierung ergibt Lamblia intestinalis. Patient bekommt 0,6 g Neo-Salvarsan, das gut bekommt. Nach einer Woche noch immer Lamblien im Duodenalsaft, deshalb abermals 0,6 g Neo-Salvarsan (s. Nr. XV).

Nr. VI, Peter E., Rentner, 56 Jahre.

Vor 19 Jahren Luesinfektion (s. Zt. behandelt).

Patient kommt mit Mesaortitis, Neurolues und Diebates mellitus zur Aufnahme.

Wassermannsche Reaktion im Blut negativ, im Liquor ++++, Verdünnung 0,5—0,05 ++++. Nach ausreichender Behandlung des Diabetes wird mit der Behandlung begonnen mit 0,45 g Neo-Salvarsan, das gut vertragen wird.

Nr. VII, Robert H., Arbeiter, 45 Jahre.

Keine Leberkrankheiten, insbesondere keine Syphilis, kein Alkoholmißbrauch.

Patient kommt mit Lungengangrän zur Aufnahme, erhält deshalb 0,3 g Neo-Salvarsan, das gut vertragen wird.

Nr. VIII, Gustav W., Arbeiter, 60 Jahre.

Mit 22 Jahren harter Schanker (s. Zt. behandelt), sonst keine Leberschädigung, kein Alkoholmißbrauch.

Kommt wegen Morbus Bechterew und neurasthenischen Beschwerden zur Aufnahme.

Wassermannsche Reaktion negativ. Patient erhält zur Provokation 0,3 g Neo-Salvarsan, das gut bekommt. Auch nach der Provokation Wassermannsche Reaktion negativ.

Nr. IX, Adolf U., Kaufmann, 44 Jahre.

Kein Alkoholmißbrauch, keine Lebererkrankung. Vor 24 Jahren Luesinfektion (damals behandelt).

Kommt wegen zeitweise erhöhter Temperaturen, unklarer Äthiologie zur Aufnahme.

Gefunden wird — außer chronischer Mandelentzündung und Cystitis — reflektorische Pupillenstarre. Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen. Einleitung einer Neo-Salvarsankur (nach vorangegangener Schmierkur). Patient bekommt:

0,3	g	Neo-Salvarsan	(s. Nr. XIII)
0,45	g	„ „	(s. Nr. IX)
0,6	g	„ „	(s. Nr. X)
0,6	g	„ „	(s. Nr. XIV)

Die Kur wird dann außerhalb der Klinik fortgeführt.

Nr. X, der gleiche Patient wie in Nr. IX,
erhält 0,6 Neo-Salvarsan.

Nr. XI, Käthe D., Hausgehilfin, 23 Jahre.

Keine Lebererkrankung, kein Alkoholabusus. Von einer syphilitischen Infektion ist nichts bekannt.

Patientin kommt mit einer hartnäckigen Angina (wie sich herausstellte specifica) zur Aufnahme.

Wassermannsche Reaktion +++ +, Meinicke ++, Kahn +++. Deshalb 0,3 g Neo-Salvarsan, später (s. Nr. XII) 0,45 g.

Nr. XII, die gleiche Patientin wie in Nr. XI,
erhält 0,45 g Neo-Salvarsan.

Nr. XIII, der gleiche Patient wie in Nr. IX,
erhält 0,3 g Neo-Salvarsan.

Nr. XIV, der gleiche Patient wie in Nr. IX,
erhält 0,6 g Neo-Salvarsan.

Nr. XV, der gleiche Patient wie in Nr. V,
erhält nochmals 0,6 g Neo-Salvarsan.

Nr. XVI, Ludwig S., Schmied, 47 Jahre.

Keine Lebererkrankungen, kein Alkoholmißbrauch, keine Syphilis.

Patient klagt bei der Aufnahme über Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, Völlegefühl, Aufstoßen, gelegentlich Erbrechen nach dem Essen.

Gefunden wurde (außer einer anaciden, atrophischen Gastritis und einer Kyphoskoliose mäßigen Grades) im Duodenalsaft Lamblia intestinalis. Wassermannsche Reaktion negativ.

Wegen seiner Lambliosis bekommt Patient einmalig 0,6 g Neo-Salvarsan, das gut vertragen wird.

Es war anzunehmen, daß bei Versiegen der Gallensekretion sich auch das pH des Duodenalsaftes ändern mußte. Wir haben in einigen Fällen diese Frage untersucht. Das pH des jeweils unter Paraffin aufgefangenen Duodenalsaftes wurde mittels der Chinhydron- oder der Glaselektrode bei

37° bestimmt. In der gleichen Weise wurde das pH des Magensaftes vor und nach der Salvarsaninjektion gemessen (s. Tabelle 2).

Aus der nachstehenden Tabelle ist deutlich ersichtlich, daß zur Zeit des Leberblockes das pH des Duodenalsaftes sich dem Wert des pH des Magensaftes annähert. Bei den Patienten mit sauerem Magensaft wurde auch der Duodenalsaft sauer, während in dem Fall (Nr. V; perniciöse Anämie) bei bestehender Achyllie, bei dem der Magensaft alkalisch war, nach Neo-Salvarsan auch der Duodenalsaft noch stärker alkalisch wurde. Es fällt also die puffernde Wirkung der Galle zur Zeit des Blockes offensichtlich weg.

Wir fahndeten nun danach, ob der Leberblock tatsächlich der Ausdruck einer vorübergehenden parenchymatösen Leberschädigung sei.

Es ist bekannt, daß bei solchen Erkrankungen gewisse Funktionen, die die Leber normalerweise ausführt, gestört sind. Wir haben die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels als Test benutzt. Nach den neueren eingehenden Untersuchungen von Mancke eignet sich zum Nachweis der parenchymatösen Leberschädigung am besten die Insulin-, Glukose-Wasserbelastung, die von Althausen angegeben wurde. Sie ist der Gallaktose- und Lävulosebelastung weit überlegen und fällt nach den genannten Untersuchungen bei parenchymatösen Leberschädigungen immer positiv aus.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen nach der Vorschrift von Althausen und Mancke folgendermaßen vor:

Bei dem nüchternen Patienten wurde morgens der Blutzucker bestimmt und dann 20 Einheiten Insulin subkutan injiziert. 20 Minuten später wurden 50 g Glukose in 500 ccm Wasser gelöst gegeben und anschließend 1000 ccm Wasser getrunken. Eine halbe, eine, zwei und drei Stunden nach Aufnahme der Glukose wurde der Blutzucker nach Hagedorn-Jensen untersucht. In Fällen, wo während dieser Zeit hypoglukämische Symptome auftraten, wurde die letzte

Blutprobe zu diesem Zeitpunkt entnommen und die Hypoglykämie durch die üblichen Glukosegaben bekämpft. Der Patient blieb während des Versuches selbst nüchtern.

Wie Mancke angibt, tritt bei normalen Menschen unter den Bedingungen der Belastung ein Anstieg des Blutzuckers ein, der eine halbe Stunde nach Aufnahme der Glukose das Maximum erreicht und nach drei Stunden zur Norm zurückgekehrt ist. Durchschnittswerte von 15 negativen Versuchen ergaben bei Mancke einen durchschnittlichen Anstieg auf 140 mg % nach einer halben Stunde. In der Folgezeit fiel der Blutzucker ab und hatte nach drei Stunden einen Wert von 80 mg % erreicht.

Bei den Untersuchungen an Leberkranken stellte Mancke zwei Reaktionstypen fest, den beiden gemeinsam ist, daß der Fußpunkt der Kurve, der nach zwei bis drei Stunden eintritt, unter 80 mg % liegt, einer Grenze, die die Werte bei Normalen nur selten unterschreitet. In dem ansteigenden Teil der Kurve unterschieden sich beide beträchtlich.

Während der eine Reaktionstyp über das normale Maximum ansteigt, fehlt in dem anderen jeglicher Anstieg, so daß der Nüchternwert der höchste Punkt der Kurve bleibt. Außer der Hypoglykämie, die beiden gemeinsam ist, ist der Unterschied zwischen dem Nüchtern- und dem tiefsten Wert des Blutzuckers ein für die Beurteilung des Ausfalles der Probe wichtiges Kriterium. Es zeigt sich nämlich, wie Mancke angibt, daß, unabhängig von der Gesamtlage der Kurve, die Differenz zwischen diesen beiden Werten in den Normalfällen unter 20 mg % beträgt, während sie in pathologischen beträchtlich größer ist.

Nach diesen grundsätzlichen Bemerkungen über die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse am Gesunden folgen die Ergebnisse der von uns vorgenommenen Insulin-Glukose-Wasserbelastung während der Salvarsangabe.

Wir haben diese Probe in fünf Fällen ausgeführt, und zwar gaben wir unmittelbar, nachdem der betreffende Patient

die Glukoselösung getrunken hatte, die jeweilige Dosis Salvarsan. In Nr. XII und XIII, wo es sich um Patienten mit Lues handelte (wo ja mit anderweitigen — syphilitischen — Leberschädigungen gerechnet werden mußte), machten wir die Insulin-Glukose-Wasserbelastung zunächst, ohne gleichzeitig Salvarsan zu geben. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sind aus der nachstehenden Tabelle 3 ersichtlich.

Es zeigt sich hier, daß in Nr. XV und XVI (also bei lebergesunden Patienten) während der Salvarsaninjektion die Probe positiv war, d. h. auf ein Versagen der Leberfunktion, wie es bei Leberparenchymschädigungen vorkommt, hinweist. In Nr. XII und XIII zeigte die Leberfunktionsprüfung am Tage vor der Salvarsaninjektion bereits eine bestehende anderweitige (nicht durch Salvarsan hervorgerufene) Leberschädigung an. Dabei zeigte sich bei Nr. XII, daß nach der Salvarsaninjektion die bestehende Leberzellenschädigung, wie die Probe ergab, durch das Salvarsan noch verstärkt wurde. Die Ergebnisse von Nr. XIII und XIV (beidemal der gleiche Patient) sind nicht typisch. Doch ist auch hier ein geringer Ausschlag im Sinne einer stärkeren Hypoglykämie bei der Salvarsaninjektion vorhanden.

Wenn man zusammenfassend die Ergebnisse der vorgenommenen Leberfunktionsprüfungen und Duodenalsondierungen übersieht, so kann man aus den Ergebnissen mit ziemlicher Sicherheit folgern, daß unmittelbar nach der Salvarsaninjektion eine kurzdauernde Schädigung des Leberparenchyms einsetzt und daß die Leber gewissermaßen für eine kurze, bestimmte Zeitdauer blockiert wird, wonach eine kompensatorisch erhöhte Sekretion eintritt.

Ein durchaus analoges Phänomen wurde 1911 von Aladow im Tierversuch beobachtet. Aladow legte bei Hunden Pawlowsche Fisteln an und beobachtete auch nach therapeutischen (intramuskulärgegebenen) Salvarsandosen eine Beschränkung der Gallenabsonderung und eine Hemmung der Magensekretion unmittelbar nach der Salvarsaninjektion. Nach wenigen Minuten trat bei den Versuchstieren eine Hyper-

produktion von Galle ein. Daran anschließend bemerkte Aladow eine allmählich eintretende katarrhalische Veränderung des Magens und des Gallensystems, die längere Zeit andauerte, eine Veränderung, die ich leider beim Menschen nicht nachprüfen konnte. Man kann aber nicht annehmen, daß etwa durch katarrhalische Veränderungen im Duodenum oder entzündliche Verschwellung des Ductus choleduchus die Gallenstagnation zustande käme, denn Aladow berichtet, daß bei seinen Versuchstieren die entzündlichen Erscheinungen erst nach der Gallenstagnation und nach der kompensatorischen Hypersekretion eintraten. Es ist demnach anzunehmen, daß es sich tatsächlich um einen echten Leberblock handelt, verursacht durch eine kurzdauernde akute Schädigung des Leberparenchyms durch die Salvarsanüberschwemmung des Organs. Bestätigt wird diese Annahme durch den Ausfall der vorgenommenen Leberfunktionsprüfungen während der Injektion. Die Annahme deckt sich auch mit den Ergebnissen der Untersuchungen Kartaminschews, der bereits 1924 kurz nach der Salvarsaninjektion Leberlipase im Blut nachgewiesen hat. Dieser nachgewiesene kurzdauernde Schock der Leber wird durch die darauffolgende Gallenhypersekretion beim normalen Menschen ausgeglichen und wohl auch ohne Folgen vertragen. Es ist aber sehr gut vorstellbar, daß dieser Schock — zumal, wenn er sich in relativ kurzen Abständen mehrfach wiederholt (bei einer Salvarsankur ist das ja unvermeidlich!) — bei besonders disponierten Individuen zu Leberschädigungen ernster Natur führen kann, die dann in einem Salvarsanexanthem, einer Gelbsucht oder in schwersten Veränderungen — wie sie die akute gelbe Leberatrophie darstellt — ihren Ausdruck finden können.

Wir halten es für möglich, daß die einfache Untersuchung der Gallensekretion nach der Salvarsaninjektion die Grundlage bilden kann für Untersuchungen über eine evtl. Salvarsanentgiftung, wenigstens was die Leberschädigungen angeht.

TABELLE Nr. 1

Menge des aus der Sonde geflossenen Duodenalsaftes in ccm.

Zeit in Minuten	Vers .I NEO-S 0.6 g	II 0.45	III 0.3	IV 0.45	V 0.6	VI 0.45	VII 0.3	VIII 0.3	IX 0.45	X 0.6	XI 0.3
0—10	ca. 15	8	18	17	22	12	17	10	14	12	7
11—20	ca. 15	9	16	19	22	14	17.5	10	14	14	6.5
21—30	ca. 15	8	17	19	23	10	17	9	14	14	6
Salvarsan-Injektion											
31—40	ca. 4	3	6	5	8	10	15	9	7.5	4	2
41—50	ca. 1.5	0.5	0	0.5	2	8	13.5	8.5	0.5	0	1.5
51—60	ca. 1.5	0	4.5	1	1.5	11	16.5	10	9	0	3.5
61—70	ca. 1.5	1	29	0	0.5	16	21	10.5	22	6	14
71—80	ca. 35	6	31	1	7	12	18	10	19	31	9
81—90	ca. 25	21	20.5	8	41	12.5	17	9.5	15.5	28	7.5
91—100	ca. 20	12	17	34	38	12	17		14	19	
101—110	ca. 15	9	18.5	39	40				13	16	
111—120	ca. 15	9.5	17	29	21				14	17	
121—130				21	24					16	

TABELLE Nr. 2

pH-Werte in Versuch:		I	II	III	IV	V
Anfangswerte vor der Injektion	Magen	4.14	7.8	6.9	6.9	8.6
	Galle	6.45	6.69	7.15	7.15	6.52
pH-Werte der Galle nach der Salvarsan-Injektion	10'	4.82	7.2	7.14	7.26	6.68
	20'	5.31	—	—	—	7.9
	30'	5.60	—	7.8	7.12	8.11
	40'	5.55	7.89	7.18	—	—
	50'	6.69	7.1	7.16	7.07	7.72
Endwerte 60' nach der Injektion	Galle	6.48	6.7	7.15	7.15	6.64
	Magen	4.16	7.8	6.9	6.9	8.6

TABELLE Nr. 3

Versuch Nr.	XII		XIII u. XIV			XV	XVI
Neosalvarsan-dosis	0 g	0.3 g	0 g	0.3 g	0.6 g	0.6 g	0.6 g
Blutzuckerwert in mg% nüchtern	120	81	76	76	100	84	97
nach Glukosegabe nach 30'	192	153	117	124	144	104	101
60'	186	107	103	113	128	80	89
120'	92	51	73	43	90	60	58
180'	54	84	60	57	80	57	60

Literaturverzeichnis

Abelin, J., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1914, Bd. 75, S. 317.

Aladow, A., Charkowsky medizinsky journal 1911, Bd. 11, Nr. 5. Ref.: Münch. med. Wchschr. 1911, Nr. 48, S. 2578.

Althausen, Günther, Lagen und Knorr, Arch. int. Med. Bd. 20, S. 46.

Atlhausen und Mancke: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 31, S. 170, 294.

Birnbaum, G., Arch. f. Dermatol. und Syph. 1924, Bd. 145.

Brauer, A., Dermatol. Zeitschrift 1912, Bd. 19, S. 300.

Buschke, A., Dtsch. med. Wchschr. 1922, Bd. 35, S. 1168.

„ Arch. f. Verdauungskrankheiten 1926, Bd. 37, S. 173.

Buschke und Zernik, Arch. f. Derm. u. Syph. 1911, Bd. 106, S. 121.

Fuß und Wertmann, Arch. f. Derm. u. Syph. 1922, Bd. 140, S. 247.

Ghon, Münch. med. Wchschr. 1922, Nr. 6, S. 219 Ref.

Gottron, H., Dermatol. Zeitschrift 1922, Bd. 35, S. 303.

„ Dermatol. Zeitschrift 1922, Bd. 36, S. 225.

Hauck, L., Arch. f. Derm. und Syph. 1921, Bd. 130, S. 260.

Herxheimer, G., Berliner klin. Wochschr. 1920, Nr. 16, S. 369.

Herxheimer und Gerlach, Zieglers Beitrag. 1921, Bd. 68, S. 93.

Hoffmann, E., Dtsch. med. Wochschr. 1911, Nr. 44, S. 2058, Ref.

„ Dtsch. med. Wochschr. 1919, Nr. 45, S. 1233.

„ Dtsch. med. Wochschr. 1921, Nr. 36, S. 1079.

„ Derm. Zeitschr. 1921, Bd. 35, S. 362.

„ Derm. Zeitschr. 1923, Bd. 39, S. 299.

Jensen, Derm. Wochschr. 1919, Bd. 69, S. 505, Ref.

Kartaminschew, A., Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 147, S. 100, 1924.

Kerl, W., Kap.: Schädigungen durch Salvarsan im Handbuch für „Haut- und Geschlechtskrankheiten", herausgegeben von J. Jadassohn. Verl. Julius Springer, Berlin 1928, Bd. 18, S. 604.

Lasch, O., Berliner klin. Wochschr. 1894, Nr. 40, S. 906.

Mancke, R., Arch. f. Verdauungskrankheiten 1933, Bd. 54.

Meyer, W. N., Dtsch. med. Wochschr. 1925, S. 2066.

Milian, Annal. des maladies vénériennes, Jan. 1921, Ref.: Derm. Wochschr. 1921, Bd. 72, S. 515.

Nathan, E., Arch. f. Dermat. u. Syph. 1922, 138, Sonderband S. 246.

Pulvermacher, L., Derm. Zeitschrift 1917, Bd. 24, S. 577.
Pulvermacher, L., Derm. Zeitschrift Bd. 27, S. 191 von 1919.
Rehder und Beckmann, Zeitschrift f. klin. Med. 1917, Bd. 84, S. 234.
Schiff, F., Mediz. Klinik 1933, Nr. 4, S. 84.
Stühmer, A., Derm. Zeitschrift 1921, Bd. 34, S. 304.
Stümpke, G., Mediz. Klinik 1922, Nr. 10, S. 295.
Tachau, P., Dtsch. med. Wochschr. 1921, Nr. 24 und Nr. 25.
Ullmann, K., Wiener klin. Wochschr. 1913, S. 929 und 978.
Umber, F., Münch. med. Wochschr. 1911, Nr. 47, S. 2499.
Zieler und Birnbaum, Kap.: „Exantheme und Ikterus bei Salvarsanbehandlung“ im Handbuch der Salvarsantherapie, herausgegeben von Kolle und Zieler. Verlag Urban & Schwartzenberg, Berlin-Wien, 1923.
Zimmern, F., Dermat. Zeitschrift 1919, Bd. 27, S. 138.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Assistenzarzt Dr. Groscurth für Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Hiermit versichere ich, daß ich vorstehende Arbeit ohne andere als die angegebenen Hilfen erstattet habe und arischer Abstammung bin.

Lebenslauf

Am 29. November 1908 wurde ich, Gerhard Böhme, als Sohn des Kaufmanns Max Böhme und seiner Ehefrau Anna geb. Reiche in Torgau an der Elbe geboren. Ich besuchte dort drei Jahre die Mittelschule und anschließend zehn Jahre das humanistische Mackensen-Gymnasium, wo ich im März 1928 die Abiturientenprüfung ablegte.

Ich studierte dann Medizin, und zwar zwei Semester in Jena, je ein Semester in Zürich und Wien, um nach einem weiteren Semester in Jena dort Anfang November 1930 die ärztliche Vorprüfung zu bestehen. Im Anschluß daran studierte ich ein Semester an der faculté de médicine in Paris, je zwei Semester in Berlin und an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Nach einem weiteren Semester in Berlin (also nach insgesamt elf Studiensemestern) bestand ich die medizinische Staatsprüfung in Berlin mit dem Prädikat „gut".

Vom 28. Mai 1934 bis 31. Dezember 1934 war ich dann als Medizinalpraktikant im Städtischen Krankenhaus Berlin-Wilmersdorf tätig, wo ich meine Kenntnisse in der Chirurgie zu vervollkommnen suchte. Am 1. Januar 1935 trat ich als Medizinalpraktikant ein in die IV. Med. Universitätsklinik, Krankenhaus Moabit, I. Innere Abteilung. In dieser Zeit fertigte ich vorliegende Dissertation an.

Nach Beendigung meines praktischen Jahres am 27. Mai 1935 gedenke ich, in das Reichsheer einzutreten.